

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

REC'D 11 OCT 2005



PCT

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

| | | |
|---|--|--|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 396-1PCT | WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/IPEA/416 | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/007168 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01.07.2004 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03.07.2003 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/343, A61K31/352, A61P15/16, A61P15/18 | | |
| Anmelder NEYSES, Ludwig | | |
| <p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 2 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in computerisierbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p> | | |
| <p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p> | | |
| Datum der Einreichung des Antrags 02.05.2005 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 11.10.2005 | |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Bonzano, C Tel. +31 70 340-2202  | |

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-11 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-11 eingegangen am 02.05.2005 mit Schreiben vom 02.05.2005

Zeichnungen, Blätter

1/3-3/3 In der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 1,2,5-10 (teilweise); 3,4,11; 1,2,5-7 bezüglich gewerbliche Anwendbarkeit

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1,2,5-7 bezüglich gewerbliche Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1,2,5-10 (teilweise); 3,4,11 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
- ☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil
- | | |
|--------------------------|---|
| die schriftliche Form | <input type="checkbox"/> nicht eingereicht wurde. |
| | <input type="checkbox"/> nicht dem Standard entspricht. |
| die computerlesbare Form | <input type="checkbox"/> nicht eingereicht wurde. |
| | <input type="checkbox"/> nicht dem Standard entspricht. |
- ☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.
- ☐ siehe Beiblatt für weitere Angaben.

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007168

1. ☒ Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
 - ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☒ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
 - ☐ erfüllt ist.
 - ☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher ist der Bericht für die folgenden Teile der internationalen Anmeldung erstellt worden:
 - ☐ alle Teile.
 - ☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche mit folgenden Nummern beziehen: 1,2,5-10 (teilweise) .

| | | |
|--------------------------------|-------|-------------------------------------|
| 1. Feststellung | | |
| Neuheit (N) | Ja: | Ansprüche 1,2,5-7,9-10 |
| | Nein: | Ansprüche 8 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: | Ansprüche - |
| | Nein: | Ansprüche 1,2,5-10 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: | Ansprüche: 8-10 |
| | Nein: | Ansprüche: 1,2,5-7 (siehe Beiblatt) |

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)
und / oder
2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)
siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007168

Zu Punkt III

1.1 Für Aspekte der Anmeldung, die kein Gegenstand des Recherchenberichts sind, wird kein internationaler vorläufiger Prüfungsbericht erstellt. Daher wurde der internationaler vorläufiger Prüfungsbericht auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche ursprünglich auf die erste Erfindung entsprachen, die recherchiert wurde, nämlich Ansprüche 1,2,5-10 (teilweise).

1.2 Der geltende Patentanspruch 1 bezieht sich auf eine Gruppe von Verbindungen, jeweils charakterisiert durch ihres pharmakologisches Profil, nämlich ihre Aktivität als "Inhibitoren des Plasmamembran-Calcium-ATPase (PMCA), wobei der Inhibitor gegen die Isoform PMCA4 gerichtet ist".

Der geltende Patentanspruch 9 bezieht sich auf eine Gruppe von Verbindungen, jeweils charakterisiert durch ihres pharmakologisches Profil, nämlich ihre Aktivität als konventionelle Empfängnisverhütungsmittel.

Eine Beziehung zwischen strukturellen Merkmalen dieser Verbindungen und ihrer Aktivität wird nicht definiert. In Abwesenheit einer solchen Offenbarung, weiss der Fachmann nicht wie man solche Verbindungen, ohne eine strukturelle Definition, herstellt und benutzt. Ausserdem, ist es nicht möglich festzustellen, ob eine gegebene Verbindung (anders als die in der Anmeldung offenbarte), unter den beanspruchten Schutzbereich fällt.

Es würde ein unzumutbare Aufgabe sein, undefinierte Verbindungen für die beanspruchte Aktivität zu erkennen.

Daher wurde der internationaler vorläufiger Prüfungsbericht auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche recherchiert wurden und welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte 5- und 6-Carboxyeosindiacetat-Succimidylester.

1.3 Die Ansprüche 1-2, 5-7 beziehen sich auf ein Verfahren zur Empfängnisverhütung des menschlichen/tierischen Körpers. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V.

1. Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass sich das Gutachten nur auf den Gegenstand der Anmeldung erstreckt, für den ein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde (Regel 66.1(e), PCT). Daher, bezieht sich die gegenwärtige Auffassung der Prüfungsabteilung nur auf die Verwendung von 5- und 6- Carboxyeosindiacetat-Succimidylester zur Bewirkung der

Empfängnisverhütung.

2. Im vorliegenden internationalen vorläufigen Prüfungsbericht wird auf folgende Dokumente verwiesen:

- D1 : KANWAR U ET AL: "GOSSYPOL INHIBITION OF Ca^{++} UPTAKE AND Ca^{++} -ATPASE IN HUMAN EJACULATED SPERMATOZOAL PLASMA MEMBRANE VESICLES" CONTRACEPTION, GERON-X, INC., LOS ALTOS, CA, US, Bd. 39, Nr. 4, 1. April 1989 (1989-04-01), Seiten 431-445, XP000561575 ISSN: 0010-7824
- D2 : BREITBART H ET AL: "THE ROLE OF CALCIUM AND Ca^{2+} -ATPASE IN MAINTAINING MOTILITY IN RAM SPERMATOZOA" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. (MICROFILMS), AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 260, Nr. 21, 25. September 1985 (1985-09-25), Seiten 11548-11553, XP001009929
- D3 : PATNI ANIL K ET AL: "Role of intracellular calcium in the spermicidal action of 2',4'-dichlorobenzamil, a novel contact spermicide" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, Bd. 53, Nr. 10, Oktober 2001 (2001-10), Seiten 1387-1392, XP008036557 ISSN: 0022-3573
- D4 : SCHUH KAI ET AL: "The sarcolemmal calcium pump PMCA: An effector of platelet aggregation." CIRCULATION, Bd. 106, Nr. 19 Supplement, 5. November 2002 (2002-11-05), Seiten II-79, XP008036566 & ABSTRACTS FROM SCIENTIFIC SESSIONS; CHICAGO, IL, USA; NOVEMBER 17-20, 2002 ISSN: 0009-7322

Neuheit

3.1 Die Ansprüche 1,2,5-7,9,10 der vorliegende Anmeldung erfüllen die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand dieser Ansprüche im Sinne von Artikel 33(2) PCT neu ist.

3.2 D4 offenbart die beanspruchte Verbindung von Anspruch 2 Carboxyeosin diacetate Succimidylester, als Hemmer der PMCA (Plasmamembrane Calcium ATPase) und ihre Verwendung als Inkubationsmittel. Eine Zusammensetzung, welche die beanspruchte Verbindung enthält ist daher schon offenbart in D4.

Der Gegenstand von Anspruch 8 ist daher im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu.

Erfinderische Tätigkeit

4. Das Dokument D2 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand der Ansprüche angesehen. Es offenbart, dass Plasmamembran Calcium ATPase verantwortlich für Spermienmotilität ist. Quercetin hemmt diese Plasmamembran ATPase, und die Spermienmobilität.

Dokument D3 offenbart, dass Benzamil Calcium ATPase hemmt: Zusammensetzungen von Benzamil mit Propanolol (einem anderen Empfängnisverhütungsmittel) sind synergistische Spermizide und verursachen totale Spermienimmobilität.

Der Gegenstand der Ansprüche unterscheidet sich daher von dem aus D2 und D3 bekannten dadurch, daß verschiedene Verbindungen zur Hemmung der Spermienmobilität benutzt werden, bzw. Inhibitoren des Plasmamembran-Calcium-ATPase (PMCA), wobei der Inhibitor gegen die Isoform PMCA4 gerichtet ist.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, alternative Verbindungen zur Bewirkung der Empfängnisverhütung zu entwickeln.

Die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT).

D4 offenbart die beanspruchte Verbindung von Anspruch 2 Carboxyeosin diacetate Succimidylester, als Hemmern der PMCA (Plasmamembran Calcium ATPase).

Das Bewusstsein, dass PMCA Inhibitoren Empfängnisverhütung bewirken, und dass 5- oder 6- Carboxyeosin diacetate Succimidylester PMCA Inhibitoren sind, würden den Fachmann veranlassen, die beanspruchten Verbindungen auch zur Bewirkung der Empfängnisverhütung zu benutzen. Folglich, würde es für den Fachmann offensichtlich sein, die Verbindungen 5- oder 6- Carboxyeosindiacetate Succimidylester, die Aktivität als PMCA Inhibitoren zeigen, zur Bewirkung der Empfängnisverhütung, heranzuziehen.

Die Verwendung eines Inhibitors der Isoform PMCA4 der ATPase ist nur dann als erfinderisch anzusehen, wenn dabei überraschende Effekte nachgewiesen werden.

Daher würde der Fachmann, ohne erfinderisches Zutun, alle in D2, D3 und D4 offenbarten Merkmale miteinander kombinieren, um die gestellte Aufgabe zu lösen. Die Ansprüche 8, insofern neu, und 1,2,5-7,9,10 sind daher nicht erfinderisch (Artikel 33 (3) PCT).

Zu Punkt VI

5. Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass im Recherchenbericht Dokumente stehen, die in bestimmten Mitgliedstaaten als neuheitschädlich gesehen werden können.

International Patent Application No. PCT/EP2004/007168
 PROF.DR.MED. LUDWIG NEYSES
 AZ: 396-1 PCT

02. Mai 2005

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung eines Inhibitors der Plasmamembran-Calcium-ATPase (PMCA) zur Hemmung der Spermienmobilität zur Bewirkung der Empfängnisverhütung,
- ~~2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der Inhibitor gegen eine der vier Isoformen der Plasmamembran-Calcium-ATPase PMCA gerichtet ist.~~
- ~~3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der Inhibitor gegen die Isoform PMCA4 gerichtet ist.~~
2. Verwendung gemäß den Ansprüchen 1-~~3~~⁴, wobei der Inhibitor 5- oder 6-Carboxyeosindiacetat-succinimidylester oder ein Eosin- oder Fluoresceinderivat davon ist.
- ~~3. Verwendung gemäß dem Ansprüchen 1-~~3~~⁴, wobei der Inhibitor Caloxin 2A1 oder ein Derivat davon ist.~~
4. Verwendung gemäß den Ansprüchen 1-~~3~~⁴, wobei der Inhibitor Spermin oder ein Derivat davon ist.
5. Verwendung gemäß den Ansprüchen 1-~~3~~⁴, wobei der Inhibitor oral, parenteral, oder als Beschichtung von mechanischen Verhütungsmitteln verabreicht wird.
6. Verwendung gemäß den Ansprüchen 1-~~3~~⁵, wobei die Inhibitoren zur einmaligen Empfängnisverhütung oder chronisch als Empfängnisverhütungsmittel verabreicht werden.
7. Verwendung gemäß den Ansprüchen 1-~~3~~⁶, wobei die Inhibitoren an einen Säuger, vorzugsweise an einen Menschen verabreicht werden.
8. Empfängnisverhütungsmittel, das einen PMCA-Inhibitor in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger enthält.
9. Empfängnisverhütungsmittel gemäß Anspruch ~~10~~⁸, wobei das Empfängnisverhütungsmittel in Kombination mit einem konventionellen Empfängnisverhütungsmittel vorliegt.
10. Empfängnisverhütungsmittel nach Anspruch ~~11~~⁹, wobei das konventionelle Empfängnisverhütungsmittel ein Kondom ist.

BEST AVAILABLE COPY

02. Mai 2005

11
12. Verfahren zur Infertilitätsdiagnostik beim Mann, wobei die Diagnose auf dem Nachweis von Mutationen oder von post-translationellen Modifikationen des PMCA-kodierenden Gens beruht.

BEST AVAILABLE COPY